

Manejo clínico das complicações da doença falciforme na sala de emergência: revisão de literatura

Clinical management of complications of sickle cell disease in the emergency room: literature review

Wilmar Barros Muniz Carréra^{1,2}, SÍbia Soraya Marcondes^{1,2}, Marcos Daniel de Deus Santos^{1,2}

RESUMO

Introdução: A Doença Falciforme (DF) é uma doença determinada geneticamente onde ocorre a substituição do aminoácido ácido glutâmico pela valina, na posição 6 da cadeia beta da globina, resultando em uma hemoglobina anômala. Clínica e laboratorialmente é caracterizada por anemia hemolítica crônica, fenômenos vaso-oclusivos e lesão vascular progressiva. No Brasil, representa a doença hereditária monogênica mais comum e estima-se que haja entre 60.000 e 100.000 brasileiros com anemia falciforme. **Objetivos:** Revisar e descrever o manejo inicial a ser realizado pelo médico clínico, ainda no departamento de emergência, das principais complicações decorrentes da doença. **Métodos:** Revisão bibliográfica realizada na base de dados do *Pubmed*, considerando artigos com palavra-chave “*sickle cell disease emergency*”. **Resultados:** A DF cursa com complicações como crises algicas vaso-oclusivas, síndrome torácica aguda, infecções, entre outras que devem ser rapidamente diagnosticadas a fim de início rápido do tratamento com analgésicos, antibióticos ou transfusões de sangue simples ou de troca, além de outros tratamentos específicos indicados conforme cada complicação. Quando não diagnosticadas e tratadas rapidamente, podem ser fatais. **Conclusão:** A DF ainda é uma patologia muito prevalente no mundo com alta taxa de morbimortalidade relacionada às complicações da doença. Assim, um rápido e assertivo diagnóstico por parte dos profissionais de saúde dos departamentos de urgência e emergência é de suma importância para garantir um atendimento de qualidade aos pacientes.

Palavras-chave: Doença Falciforme; Hemoglobinopatia; Emergência.

ABSTRACT

Introduction: Sickle Cell Disease (SCD) is a genetically determined disease where the amino acid glutamic acid is replaced by valine, in position 6 of the beta globin chain, resulting in anomalous hemoglobin. It is described by chronic hemolytic anemia, specific vaso-occlusive and progressive vascular lesions. In Brazil, it represents the most common monogenic hereditary disease and it is estimated that there are between 60,000 and 100,000 Brazilians with sickle cell anemia. **Objectives:** Review and describe the initial management to be carried out by the clinical physician, still in the emergency department, of the main complications arising from the disease. **Methods:** Bibliographic review carried out in the *Pubmed* database, considering articles with the keyword “*sickle cell disease emergency*”. **Results:** SCD presents complications such as vaso-occlusive pain crises, acute chest syndrome, infections and others that must be quickly diagnosed in order to quickly start treatment with analgesics, antibiotics or simple or exchange blood transfusions, among others. specific treatments indicated according to each complication. When not diagnosed and treated quickly, they can be fatal. **Conclusion:** SCD is still a very prevalent pathology in the world with a high rate of morbidity and mortality, related to the complications of the disease. Therefore, a quick and accurate diagnosis by healthcare professionals in urgency and emergency departments is extremely important to ensure quality care for patient.

Keywords: Sickle Cell Disease; Hemoglobinopathy; Emergency.

¹ Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória/ES, Brasil.

² Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes. Vitória/ES, Brasil.

Correspondência:

wilmar.carrera@gmail.com

Direitos autorais:

Copyright © 2024 Wilmar Barros Muniz Carréra, SÍbia Soraya Marcondes, Marcos Daniel de Deus Santos.

Licença:

Este é um artigo distribuído em Acesso Aberto sob os termos da Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional.

Submetido:

26/1/2024

Aprovado:

11/4/2024

ISSN:

2446-5410

INTRODUÇÃO

A Doença Falciforme (DF) é o termo utilizado para se referir a um conjunto de síndromes clínicas, determinadas geneticamente, caracterizadas por anemia hemolítica crônica, fenômenos vaso-oclusivos e lesão vascular progressiva. Isso ocorre devido a substituição do ácido glutâmico pela valina na posição 6 da cadeia beta da globina e resultam em uma hemoglobina anômala, menos solúvel, quando da desoxigenação da hemácia. Essa hemoglobina polimeriza-se, interage com a membrana celular, causando a alteração morfológica nas hemácias, em forma de foice, que dá nome à doença. A doença tem herança autossômica recessiva e é mais frequente nos povos africanos, porém com a migração populacional está presente em praticamente todos os continentes¹⁻².

No Brasil, a DF representa a doença hereditária monogênica mais comum, com maior prevalência nas regiões Norte e Nordeste. Estima-se que haja entre 60.000 e 100.000 brasileiros com DF, com 3500 novos casos por ano. Essa condição é uma doença inflamatória crônica, com episódios de complicações agudas graves como acidentes vasculares encefálicos, síndromes torácicas agudas e infecções, que, embora tratáveis, reduzem tanto a qualidade quanto a expectativa de vida desses pacientes.

O diagnóstico precoce por meio dos testes de triagem neonatal e a introdução da hidroxureia são avanços significativos no manejo da doença³. Diante da importância e da prevalência que essa patologia representa ao Brasil, é crucial que os serviços de saúde, principalmente os voltados para o atendimento de urgência e emergência, saibam identificar e conduzir as complicações inerentes ao quadro clínico da DF.

Este trabalho tem como objetivo revisar, descrever e orientar a abordagem inicial a ser realizada pelo médico clínico, ainda no departamento de emergência, das principais complicações decorrentes da doença falciforme, a fim de contribuir com a melhora no atendimento dos pacientes, bem como proporcionar maior sobrevida e melhor qualidade de vida a essas pessoas.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura sobre as principais emergências clínicas relacionadas à DF, bem como diagnóstico, manejo e tratamento na sala de emergência. A pesquisa bibliográfica foi realizada na base de dados do *Pubmed*, considerando artigos com palavra-chave “*sickle cell disease emergency*”, além de documentos do Ministério da Saúde, como o *Manual De Eventos Agudos em Doença Falciforme 2009*¹¹ e *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Falciforme*²⁷.

DISCUSSÃO

Fisiopatologia

Os indivíduos portadores da DF herdaram obrigatoriamente uma mutação materna e uma paterna, sendo a condição homozigótica (SS) o único genótipo que pode ser denominado DF, forma mais grave da doença⁴⁻⁵.

A hemoglobina anômala, denominada HbS, na sua forma desoxigenada, modifica-se e perde a estrutura quaternária retornando à estrutura primária por polimerização. Como resultado, torna-se insolúvel e altera o formato de disco bicôncavo da hemácia em uma estrutura semelhante a uma foice. Os eritrócitos em foice apresentam alterações na membrana e se rompem, causando a hemólise intravascular. Além disso, a hemólise interfere no metabolismo do óxido nítrico endotelial, gerando um estado inflamatório crônico e fenômenos vaso-oclusivos⁶⁻⁹.

As manifestações clínicas decorrem dos dois pilares da fisiopatologia: Hemólise crônica intravascular e fenômenos vaso-oclusivos. A clínica é variável, assim como a gravidade. As complicações podem ser agudas e crônicas. As agudas incluem, principalmente, infecções recorrentes, anemia grave, crises algicas, e síndrome torácica aguda.

Infecções

Pacientes com DF apresentam risco aumentado de infecções por microorganismos encapsulados, prin-

principalmente do trato respiratório, como resultado da auto-esplenectomia e alterações do sistema complemento e imunidade celular. Embora a antibioticoproxifilaxia e vacina contra pneumococo, meningococo e *Haemophilus influenzae* tenha reduzido a mortalidade, ela ainda ocorre em cerca de 3% das crianças com DF. As infecções mais comuns incluem pneumonia, otite média, meningite e osteomielite¹⁰.

É necessário colher anamnese, realizar exame físico, atentando para possíveis focos de infecção, bem como piora da palidez cutânea. Exames complementares, como hemograma, hemoculturas, radiografia de tórax e elementos anormais e sedimentos urinários, podem ser úteis na investigação. Em caso suspeita de meningite, a punção lombar está indicada. Independentemente da idade, pacientes com febre e deterioração clínica devem ser investigados. Em caso de suspeita de pneumonia, a internação hospitalar está indicada para realização de antibioticoterapia venosa. Se houver suspeitas de outros focos infecciosos não graves, o tratamento ambulatorial e empírico com Amoxicilina é uma opção¹¹.

A osteomielite, que ocorre principalmente em fêmur, tíbia e úmero, relaciona-se aos múltiplos infartos ósseos, e tem prevalência em cerca de 12% dos pacientes. Os agentes etiológicos mais frequentes são *Salmonella*, *Staphylococcus* e bacilos gram negativos entéricos¹²⁻¹³. O diagnóstico geralmente é de difícil distinção entre um quadro de crise vaso-oclusiva. Em radiografias simples, as alterações precoces podem ser inespecíficas. Portanto, essa complicação é suspeitada diante de um quadro de crise algica sem melhora após tratamento por pelo menos 1-2 semanas. A cintilografia óssea e a Ressonância magnética são melhores para o diagnóstico. A hemocultura muitas vezes não identifica o agente etiológico, sendo necessário iniciar tratamento com antibiótico empiricamente. Boas opções incluem Ceftriaxone ou ciprofloxacino + oxacilina¹².

Síndrome torácica aguda

A síndrome torácica aguda é definida como um infiltrado pulmonar novo, evidenciado por radiografia de tórax, associado a febre, tosse, dor torácica, dispneia ou hipoxemia.

Essa complicação, potencialmente fatal, representa a segunda maior causa de hospitalização e é a principal razão para internações em centros de terapia intensiva em pacientes com DF. Ela surge aproximadamente entre 24 e 72 horas após um quadro de crise vaso-oclusiva torácica¹⁴⁻¹⁵. Geralmente, é desencadeada por uma infecção ou evento embólico/oclusivo da vasculatura do pulmão¹⁶. Dentre os agentes etiológicos, destacam-se microorganismos atípicos, como *Chlamydia* e *Mycoplasma*, bactérias mais comuns, como *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, Klebsiella, pneumococo e vírus¹⁴⁻¹⁵.

A terapia deve ser iniciada imediatamente, visando melhorar a hipoxemia e reduzir dos níveis de HbS. Está indicado o início de antibioticoterapia empírica com cefalosporina (3° ou 4° geração) ou beta lactâmico em associação com macrolídeo¹⁴. A oxigenoterapia deve ser instituída para manter saturação de O₂ ≥ 90%¹¹.

A transfusão sanguínea simples está indicada com o objetivo de aumentar o hematócrito para 30% ou a hemoglobina para 10g/dl, diminuindo, assim, a falcização. Deve-se evitar aumento de hemoglobina acima de 11g/dl pelo risco de hiperviscosidade^{17,18}.

Já a transfusão de troca é recomendada para uma redução mais rápida da HbS, diminuindo o fenômeno vaso-oclusivo com menor risco de hiperviscosidade. O objetivo é alcançar HbS < 30% da concentração total de hemoglobina. Ela está indicada nos casos não responsivos a transfusão simples, em pacientes com história prévia de síndrome torácica aguda e quadro em franca evolução¹⁷⁻¹⁹.

Crise vaso-oclusiva

A crise algica vaso-oclusiva é a queixa clínica mais comum nos pacientes com DF, representando cerca de 90% das internações hospitalares. O quadro está relacionado a isquemia do tecido afetado pela falcização das hemácias, que são menos flexíveis, fenômenos inflamatórios e trombóticos, com consequente obstrução da circulação capilar. Os principais fatores desencadeantes das crises são o frio, desidratação, exercícios físicos extenuantes, infecções e hipoxemia¹¹. Apesar dos fatores citados, a ocorrência de crises algicas ainda é imprevisível. Os locais mais acometidos são região lombar, fêmur e joelhos²⁰.

O manejo baseia-se no rápido reconhecimento do quadro para diagnóstico e avaliação da intensidade da dor, levando em consideração o julgamento do próprio paciente, utilizando escalas de dor disponíveis. Trata-se de uma emergência clínica em que o tratamento deve ser iniciado imediatamente após o diagnóstico com o objetivo de alívio da dor, uma vez que o quadro tem íntima relação com os mesmos fatores de risco para outras características patológicas da doença, como exacerbação da anemia hemolítica e infecções²¹.

A crise vaso-oclusiva divide-se em quatro principais fases:

1. Prodrômica: início de parestesias nos locais que desenvolverão dor; dura em média 2 dias.
2. Fase inicial do infarto: início da dor, com aumento progressivo.
3. Fase pós-infarto: a dor persiste, com sinais e sintomas de inflamação no local.
4. Fase Pós-crise: a dor regride, geralmente dura 2 dias²².

A terapêutica inicia-se com repouso no leito, hidratação hídrica vigorosa e analgesia conforme escala de dor, podendo ser necessária a transfusão sanguínea. A oxigenoterapia suplementar não tem efeito na duração da dor, e deve ser utilizada apenas em caso de hipoxemia²².

A administração de analgésicos pode ser feita por via oral ou parenteral, de acordo com a intensidade da dor. Em casos de dor leve, pode-se lançar mão de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), dipirona e paracetamol²². Nos quadros moderados a graves, opioides devem ser utilizados. Pode-se utilizar desde opioides fracos como codeína e tramadol, ou de maior potência como a morfina²². A transfusão de concentrado de hemácias é reservada para crises refratárias, devendo ser leucorreduzidos e fenotipados²³.

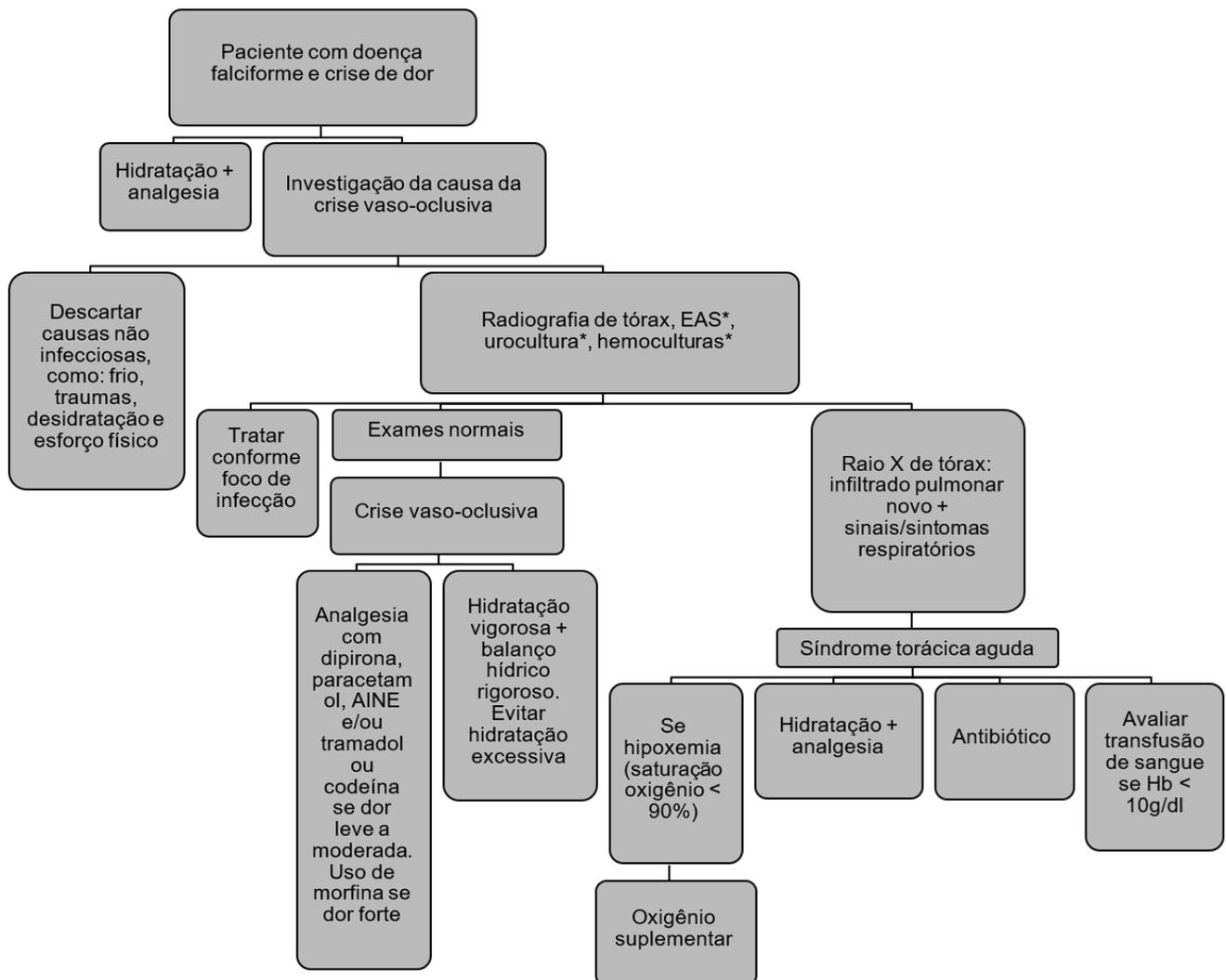
O Quadro 1 reúne os principais analgésicos utilizados, assim como sua posologia e indicações. A Figura 1 demonstra a abordagem inicial e diagnóstico diferencial de pacientes com crises algicas.

QUADRO 1. Principais medicamentos utilizados

Medicamento	Dose	Via	Intervalo	Nível de Dor*	Observações
Dipirona	Adulto: 500 mg/dose Lactente 10 mg/kg/dose ou 40 mg/kg/dia Pré-escolar: 15-20 mg/kg/dose ou 60 mg/kg/dia (máx1g) Escolar: 25 mg/kg/dose ou 100 mg/kg/dia (máx.2g)	Via oral, intramuscular ou endovenosa	4 – 6h	Níveis 1/2/3	Pode haver associação com opioides.
Paracetamol	Adulto: 500-1000 mg/dose Criança: 10-15 mg/kg/dose	Via oral	4h	Níveis 1/2/3	Pode haver associação com opioides.
Diclofenaco de Sódio	Adulto: 50 mg/dose Criança: 1mg/kg/dose	Via oral	8 – 12h	Níveis 2/3	
Ibuprofeno	Adulto: 400 mg/dose Criança: 10 mg/kg/dose ou 30-60 mg/kg/dia	Via oral	4 – 6h 6 – 8h	Níveis 2/3	
Naproxeno	Adulto: 500 mg/dose (inicial) a seguir 250 mg/dose Criança: 10-20 mg/kg/dose	Via oral	6 – 8h 12h	Níveis 2/3	
Codeína	Adulto: 10-20 mg/dose Criança: 1,0-1,5 mg/kg/dose	Via oral Via retal	4 – 6h	Nível 3	
Morfina	Adulto: 10-30 mg/dose Criança: 0,05-0,1 mg/kg/dose (máximo10 mg)	Via oral, intramuscular e subcutânea	4h	Nível 3	
Tramadol	100-400 mg/dose	Via oral	3 – 4h	Nível 3	Uso não recomendado em crianças.

Escala Subjetiva de Dor (1 – 10 pontos): Nível 1: (1 – 3 pontos) Dor Leve; Nível 2: (3 – 6 pontos) Dor Moderada; Nível 3: (6 – 10 pontos) Dor intensa. Fonte: Ministério da Saúde¹¹.

FIGURA 1. Fluxograma da abordagem inicial de pacientes com crise de dor



* Conforme avaliação clínica. Fonte: Elaboração própria.

Priaprismo

O priaprismo é o termo utilizado para descrever a ereção persistente e dolorosa do pênis. Pode ocorrer em pacientes com DF em qualquer idade, sendo mais comum após os 10 anos¹¹. Trata-se de uma emergência urológica causada pelo aprisionamento de hemácias falcizadas nos corpos cavernosos. O priaprismo pode apresentar-se de forma intermitente, com duração de 30 minutos a 4 horas, ou persistente, com mais de 4 horas, podendo causar fibrose do órgão e levar a impotência sexual²³. A Figura 2 aborda a abordagem inicial do quadro de priaprismo até o leito de emergência.

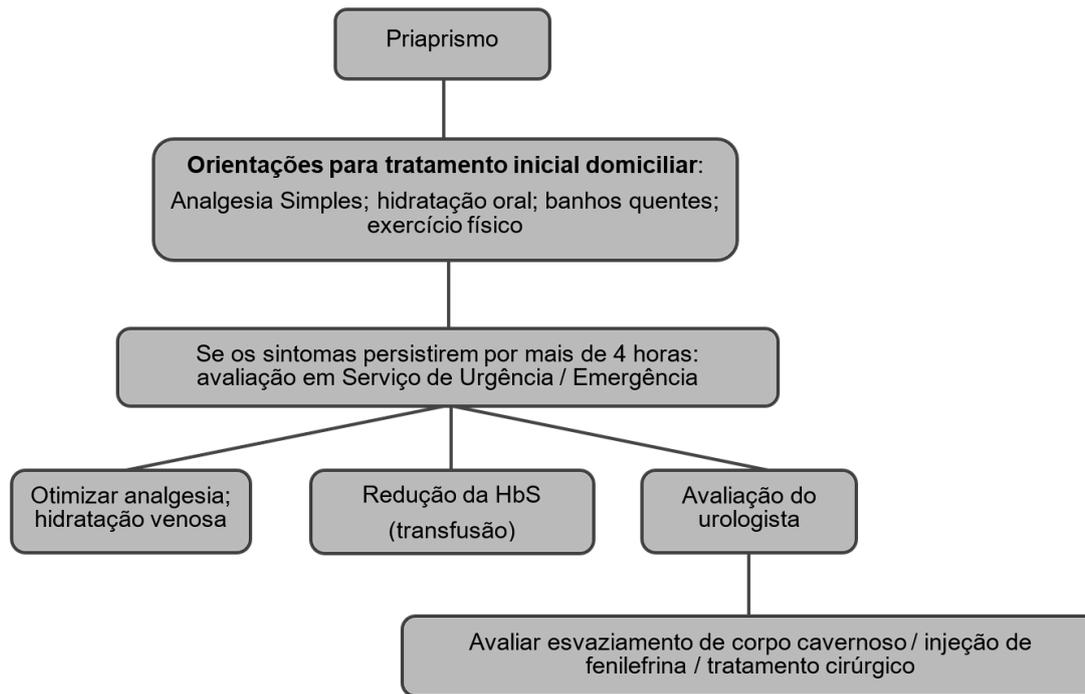
O tratamento visa a reversão da ereção não desejada, alívio da dor e preservação da função do ór-

gão. Está indicada, inicialmente, hidratação venosa vigorosa como estímulo a diurese, analgesia e agentes adrenérgicos. Contudo, em caso de persistência do quadro, abordagem cirúrgica faz-se necessária com aspiração e irrigação do corpo cavernoso. Se, mesmo assim, persistir a ereção, deve-se realizar um shunt cavernoso para a drenagem sanguínea²³.

Acidente vascular encefálico

O acidente vascular encefálico (AVE) é uma complicação grave que pode ocorrer em qualquer faixa etária de pacientes com DF. A apresentação clínica varia conforme a idade. O AVE isquêmico é mais comum na infância e na adolescência, acometendo cerca de 7,4% de pessoas abaixo dos 14 anos e 11% abaixo dos 20 anos²⁴. Acontece, principalmente, de-

FIGURA 2. Fluxograma da abordagem inicial do priapismo



Fonte: Ministério da Saúde¹¹.

vido a facização de hemácias na vasa vasorum com posterior estreitamento das artérias subsequentes. O tratamento é bem definido na literatura e objetiva-se uma rápida redução da HbS a níveis abaixo de 30% com eritrocitoferese automática ou transfusão de troca manual, com base em 60ml/kg²⁵.

O AVE hemorrágico é mais comum na idade adulta em decorrência de aneurismas cerebrais e a síndrome de Moyamoya (estenose crônica e idiopática das artérias carótidas internas e consequente aumento do risco de isquemia/sangramentos) com ruptura de pequenos vasos decorrentes da neovascularização. Contudo, ainda faltam orientações específicas bem definidas a respeito do tratamento, que se baseia em suporte neurológico/neurocirúrgico²⁵.

Para prevenção das complicações cerebro-vasculares, deve ser iniciado aos anos de idade o rastreamento anual com doppler transcraniano. Os casos com risco aumentado para AVE são acompanhados para receber tratamento adequado, como, por exemplo, o programa de transfusão crônica que se mostra como boa opção de profilaxia primária para pacientes com velocidade ao doppler transcraniano maior que 200 cm/seg e visa manter a HbS abaixo de 30% e uma Hb basal de 9,0 g/dl¹¹.

Indicações de transfusão

Várias complicações cursam com necessidade de transfusão em caráter de emergência. O Quadro 2 lista as principais complicações que necessitam de avaliação para a decisão de transfusão de emergência. Por fim, é recomendado, sempre que possível, que as transfusões em paciente com DF sejam filtradas e fenotipadas, de forma a prevenir reações transfusionais de aloimunização eritrocitária, HLA, entre outras¹¹.

QUADRO 2. Principais indicações de transfusão de emergência em pacientes com anemia falciforme

1) Queda de Hb de 2 g/dl ou mais em relação ao basal, com repercussão hemodinâmica.
2) Síndrome Torácica Aguda.
3) Hipóxia Crônica.
4) Falência Cardíaca
5) Cansaço e dispneia com Hb abaixo do basal.

Fonte: Ministério da Saúde¹¹.

CONCLUSÃO

A DF é uma patologia altamente prevalente em todo o mundo. Apenas 4,63% das mortes de pacientes com DF não estão relacionadas a doença²⁶. O diagnóstico diferencial rápido e preciso das complicações da DF, como infecções, síndromes torácicas agudas, crises vaso-oclusivas, acidentes vasculares encefálicos ou priaprismo é imprescindível para o início imediato do tratamento adequado, como analgésicos, antibioticoterapia, transfusão sanguínea simples ou de troca, ou outras terapias específicas discutidas anteriormente.

Contudo, tal diagnóstico só é possível a partir do conhecimento das complicações e deve ser suscitado pelos profissionais de saúde ao atenderem pacientes com DF nos departamentos de urgência e emergência, já que esta é a principal porta de entrada desses pacientes com quadros agudos da doença, proporcionando melhoria da qualidade de vida e um atendimento equitativo para essa população.

REFERÊNCIAS

- Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bull World Health Organ.* 2001;79(8):704-12.
- Weatherall D, Akinyanju O, Fucharoen S, Olivieri N, Musgrove P. Inherited disorders of hemoglobin. In: Jamison DT, Breman JG, Measham AR, Alleyne G, Claeson M, Evans DB, et al., editors. *Disease control priorities in developing countries*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2006. p. 663-80.
- Cançado RD, Jesus JA. A doença falciforme no Brasil. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2007;29(3):203-6.
- Zago MA, Pinto AC. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2007;29(3):207-14.
- Schechter AN. Hemoglobin research and the origins of molecular medicine. *Blood.* 2008;112(10):3927-38.
- Gladwin MT, Vichinsky E. Pulmonary complications of sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2008;359(21):2254-65.
- Wood KC, Granger DN. Sickle cell disease: role of reactive oxygen and nitrogen metabolites. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007;34(9):926-32.
- Hebbel RP, Osarogiabon R, Kaul D. The endothelial biology of sickle cell disease: inflammation and a chronic vasculopathy. *Microcirculation.* 2004;11(2):129-51.
- Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH. Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. *Blood Rev.* 2007;21(1):37-47.
- Gill FM, Sleeper LA, Weiner SJ, Brown AK, Bellevue R, Grover R, et al. Clinical events in the first decade in a cohort of infants with sickle cell disease. *Cooperative Study of Sickle Cell Disease.* *Blood.* 1995;86:776-83.
- Ministério da Saúde. *Manual de Eventos Agudos em Doença Falciforme*. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2009.
- Almeida A, Roberts I. Bone involvement in sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2005;129:482-90.
- Ejindu VC, Hine AL, Mashayekhi M, Shorvon PJ, Misra RR. Musculoskeletal Manifestations of Sickle Cell Disease. *Radiographics.* 2007;27:1005-21.
- Johnson CS. The Acute Chest Syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2005;19:857-79.
- Gladwin MT, Elliott V. Pulmonary Complications of Sickle Cell Disease. *N Engl J Med.* 2008;359(21):2254-65.
- Ballas SK, Lief S, Benjamin LJ, Dampier CD, Heeney MN, Hoppe C, et al. Definitions of the phenotypic manifestations of sickle cell disease. *Am J Hematol.* 2010;85(1):6-13.
- Claster S, Vichinsky EP. Managing sickle cell disease. *BMJ.* 2003;327(7424):1151.
- Telen MJ. Principles and problems of transfusion in sickle cell disease. *Semin Hematol.* 2001;38(4):315.
- Lombardo T, Rosso R, La Ferla A, Ferro MG, Ximenes B, Frontini V, Pennisi S. Acute Chest Syndrome: the role of erythro-exchange in patients with sickle cell disease in Sicily. *Transfus Apher Sci.* 2003;29(1):39.
- Ballas SK. Current Issues in Sickle Cell Pain and Its Management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2007:97-105.
- Johnson CS. The acute chest syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2005;19(5):857-79.
- Nicola P, Sorrentino F, Scaramucci L, de Fabritiis P, Cianciulli P. Pain Syndromes in Sickle Cell Disease: An Update. *Pain Med.* 2009;10(2):470-80.
- Lottenberg R, Hassell KL. An Evidence-Based Approach to the Treatment of Adults with Sickle Cell Disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2005:58-65.
- Williams LS, Garg BP, Cohen M, Fleck JD, Biller J. Subtypes of ischemic stroke in children and young adults. *Neurology.* 1997;49:1541-5.
- Adams RJ, Ohene-Frempong K, Wang W. Sickle Cell and the Brain. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2001:31-46.
- Silva-Pinto AC, Costa FF, Gualandro SFM, Fonseca PBB, Grindler CM, Souza Filho HCR, et al. Economic burden of sickle cell disease in Brazil. *PLoS One.* 2022;17(6):e0269583.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria Conjunta Nº 05, de 19 de fevereiro de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Falciforme. Brasília: do Ministério da Saúde; 2018.

DECLARAÇÕES

Contribuição dos autores

Concepção: WBMC, SSM, MOOS. Investigação: WBMC, SSM, MDDS. Metodologia: WBMC, SSM, MDDS. Coleta de dados: WBMC, SSM, MDDS. Tratamento e análise de dados: WBMC, SSM, MDDS. Redação: WBMC, SSM, MOOS. Revisão: WBMC, SSM, MDDS. Aprovação da versão final: WBMC, SSM, MOOS. Supervisão: SSM, MDDS.

Financiamento

O artigo contou com financiamento próprio.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Aprovação no comitê de ética

Não se aplica.

Disponibilidade de dados de pesquisa e outros materiais

Dados de pesquisa e outros materiais podem ser obtidos por meio de contato com os autores.

Editores responsáveis

Carolina Fiorin Anhoque, Blima Fux.

Endereço para correspondência

Rua Dr. Eurico de Aguiar, 541, apto. 1010, Santa Lúcia, Vitória/ ES, Brasil. CEP: 29056-205.